

17.09.04

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

REC'D 30 SEP 2004

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung  
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:** 103 36 803.5**Anmeldetag:** 11. August 2003**Anmelder/Inhaber:** Leica Microsystems Wetzlar GmbH, 35578 Wetzlar/DE**Bezeichnung:** Verfahren und System zur geräteunabhängigen Bestimmung von Koordinaten eines mittels eines Mikroskops abgebildeten Punktes**IPC:** G 01 B 11/03

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 7. September 2004  
**Deutsches Patent- und Markenamt**  
Der Präsident

Im Auftrag

**Faust****PRIORITY  
DOCUMENT**SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

**Verfahren und System zur geräteunabhängigen Bestimmung von  
Koordinaten eines mittels eines Mikroskops abgebildeten  
Punktes**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren und ein System zur geräteunabhängigen Bestimmung von Koordinaten eines mittels eines Mikroskops abgebildeten Punktes sowie ein Eichobjektträger zur Verwendung hierzu.

Mikroskope werden häufig zum Erkennen kleiner, mit dem bloßen Augen nicht erkennbarer Strukturen sowie zum Auffinden charakteristischer Merkmale in solchen Strukturen verwendet. Eine mikroskopische Grundaufgabe in der Zytologie, Histologie und Pathologie besteht darin, ein Präparat zu durchmustern und nach interessierenden Strukturen, Zellen oder Zellverbänden und ähnlichem zu durchsuchen. Sind die Orte solcher Strukturen auf dem Präparat gefunden, ist es aus vielfältigen Gründen wünschenswert, sich diese zu merken. Beispielsweise muss die gefundene Struktur zu einem späteren Zeitpunkt durch den selben oder einen anderen Benutzer zwecks Überprüfung, weiterer Inspektion oder aus Gründen der Qualitätssicherung wieder aufgefunden werden. Hierzu weisen viele Mikroskope eine Einheit zur Ermittlung der Koordinaten von Positionen eines Punktes in einem geräteabhängigen Koordinatensystem auf. Durch elektromechanisches Ermitteln dieser Koordinaten kann zu einem späteren Zeitpunkt die aufgefundene Position wieder angefahren werden.

Die Koordinaten sind in der Regel jedoch geräteabhängig, d. h. nur wenn keine Änderungen in der Mikroskopjustierung vorgenommen wurden und keine Toleranzen vorhanden wären, lassen sich die Koordinaten für dieses Gerät exakt reproduzieren. Wird jedoch z. B. der Mikroskopoptisch für eine Reparatur abgenommen und wieder angebracht, so liefert er für dieselbe Stelle auf dem Präparat andere Koordinaten als die ursprünglich bestimmten. Auch sind die Koordinatensysteme verschiedener Mikroskope, auch vom selben Typ, nicht (exakt) gleich.

Es besteht ein Bedürfnis, eine Interoperabilität zwischen beliebigen Mikroskopen herzustellen, so dass beispielsweise ein zweiter Benutzer interessierende Stellen auf einem Präparat, die ein beliebiger erster Benutzer ermittelt und gespeichert hat, auf seinem System wieder anfahren kann.

Diese Aufgabe wird durch ein erfindungsgemäßes Verfahren und System zur geräteunabhängigen Bestimmung von Koordinaten eines mittels eines Mikroskops abgebildeten Punktes gelöst. Das erfindungsgemäße Verfahren sieht vor, dass zunächst zu vorgegebenen objektbezogenen Bezugskoordinaten  $(X_1, Y_1, Z_1)$  mindestens eines Bezugspunktes  $E_1$  in einem DICOM-Koordinatensystem die zugehörigen Gerätekoordinaten  $(x_1, y_1, z_1)$  des mindestens einen abgebildeten Bezugspunktes  $E_1$  in einem geräteabhängigen Koordinatensystem bestimmt werden und hieraus eine Transformationsregel  $\Phi$  zur Umrechnung geräteabhängiger Koordinaten  $(x, y, z)$  in die Koordinaten  $(X, Y, Z)$  des DICOM-Koordinatensystems ermittelt wird. Anschließend werden zur geräteunabhängigen Koordinatenbestimmung die Gerätekoordinaten  $(x_P, y_P, z_P)$

eines abgebildeten Punktes  $P$  mittels der aufgefundenen Transformationsregel  $\Phi$  in geräteunabhängige Koordinaten  $(X_P, Y_P, Z_P)$  des DICOM-Koordinatensystems umgerechnet.

Der "Digital Imaging and Communications in Medicine" (DICOM-)Standard wurde zur Formatierung und zum Austausch von Bildern medizinischer Geräte entwickelt und in diese Geräte integriert. DICOM ist u.a. in den USA, in Europa und in Japan bekannt. Das DICOM-Komitee hat am 2. Juli 1999 in Virginia, USA, im Supplement 15 einen Standard für mit sichtbarem Licht gewonnene Bilder in der Endoskopie, Mikroskopie und der Fotografie festgelegt (Supplement 15: Visible Light Image for Endoscopy, Microscopy and Photography). Mit der vorliegenden Erfindung kann dieses nur präparatbezogene und daher geräteunabhängige DICOM-Koordinatensystem auf einem beliebigen Mikroskop realisiert werden. Die technische Lösung des erfindungsgemäßen Vorgehens besteht aus zwei Schritten. Zunächst findet eine Eichung des Mikroskopkoordinatensystems dahingehend statt, dass eine Transformationsregel zur Umrechnung geräteabhängiger Koordinaten in geräteunabhängige Koordinaten des DICOM-Koordinatensystem ermittelt wird. Nach diesem Kalibrierungsschritt können die Koordinaten eines beliebigen abgebildeten Punktes mittels dieser Transformationsregel in geräteunabhängige Koordinaten des DICOM-Koordinatensystems transformiert werden. Letztere Koordinaten können dann zu einem späteren Zeitpunkt oder durch einen anderen Benutzer, auch auf einem anderen Mikroskop, wieder angefahren werden, wobei selbstverständlich auch das andere Gerät eine Kalibrierungsmöglichkeit für das DICOM-Koordinatensystem enthalten muss.

Für den Kalibrierungsschritt wird in einer besonders vorteilhaften Ausgestaltung zur Vorgabe von Bezugskoordinaten des mindestens einen Bezugspunkts  $E_1$  ein Eichobjektträger verwendet. Dieser Eichobjektträger besitzt entsprechend der Vorgabe des DICOM-Standards Eichkreuze, die die vorgegebenen Bezugspunkte markieren.

Um die in Frage kommenden Transformationen in der  $(x, y)$ -Ebene, nämlich Translation, Rotation und Skalierung, berücksichtigen zu können, sind mathematisch mindestens 2,5 Bezugspunkte oder Eichkreuze auf dem Eichobjektträger notwendig. Zusätzliche Punkte können notwendig sein, wenn eine Kalibrierung auch in  $z$ -Richtung erfolgen soll.

Da in der Mikroskopie bestimmte Typen von Objektträgern verwendet werden, ist es vorteilhaft, für jeden Objektträgertypus einen entsprechenden Eichobjektträger herzustellen und für das erfindungsgemäße Verfahren zu verwenden.

Zu Kalibrierungszwecken sind beispielsweise drei Eichkreuze entsprechend Bezugspunkten  $E_1$ ,  $E_2$  und  $E_3$  auf einem Eichobjektträger (Eichslide) angebracht. Die  $(X, Y, Z)$ -Koordinaten dieser Bezugs- oder Eichpunkte  $E_1$  bis  $E_3$  sind festgelegt. Sie beziehen sich auf den Nullpunkt des DICOM-Koordinatensystems, der an einer Außenecke des Objektträgers liegen kann.

Die Eichpunkte  $E_1$  bis  $E_n$  ( $n \geq 1$ ) werden mit dem Mikroskopiertisch angefahren und der jeweilige  $(x_1, y_1, z_1)$ , ...,  $(x_n, y_n, z_n)$ -Wert wird in dem nativen, also geräteabhängigen Koordinatensystem des verwendeten Mikroskops aufgenommen und gespeichert. Für die Eichpunkte

$E_1$  bis  $E_n$  sind die  $(X, Y, Z)$ -Werte im DICOM-Koordinatensystem sowie nach Vermessung die  $(x, y, z)$ -Werte im nativen Koordinatensystem bekannt, so dass über Standardverfahren eine Transformationsregel zur Umrechnung geräteabhängiger Koordinaten in die geräteunabhängigen Koordinaten des DICOM-Koordinatensystems berechnet werden kann.

Hierbei bietet sich für die  $(x, y)$ -Koordinaten als Transformationsverfahren das der überbestimmten Affintransformation an. Für die in einer Ebene vorkommenden Transformationen der Translation, Rotation und Skalierung durch einen Skalenfaktor werden mathematisch mindestens 2,5, in der Praxis also mindestens 3 Bezugspunkte (Eichkreuze) benötigt, wenn alle genannten Kalibrierungsmöglichkeiten berücksichtigt werden sollen.

Der Z-Nullpunkt des DICOM-Koordinatensystems liegt auf der Oberfläche des Objektträgers (ohne Deckglas). Da bei der oben beschriebenen Kalibrierung auch die nativen Z-Koordinaten mit aufgenommen werden, kann auch der z-Wert in das DICOM-Koordinatensystem überführt werden. Bei der Z-Kalibrierung lassen sich im wesentlichen zwei Fälle unterscheiden.

Sollten bei der Kalibrierung z-Werte der Oberfläche des Eichobjektträgers in einer Richtung der  $(X, Y)$ -Ebene zu- oder abnehmen, so liegt der Hinweis vor, dass der Eichobjektträger nicht exakt horizontal liegt, sondern eine schiefe Ebene mit Neigung in Z-Richtung darstellt. In diesem Fall sollte zur Erhöhung der Genauigkeit auch eine Z-Kalibrierung mit einem Ansatz in Form einer Schrägebene erfolgen, da andernfalls die Genauigkeit der  $(X, Y)$ -

Kalibrierung abnimmt. In diesem Fall lässt sich entlang der Neigung der Schrägebene durch Fokussierung auf die Oberfläche des Objektträgers die Abweichung  $\Delta z$  vermessen und anschließend die Z-Kalibrierung vornehmen, wozu mathematisch mindestens 1,5 Punkte notwendig sind. Für eine derartige Z-Kalibrierung zusammen mit einer überbestimmten Affintransformation in der (X, Y)-Ebene werden also mindestens 4 Punkte ( $2,5 + 1,5 = 4$ ) auf dem Eichobjektträger benötigt.

Wird hingegen festgestellt, dass die z-Koordinaten einiger ausgewählter Bezugspunkte auf dem Eichobjektträger voneinander abweichen, ohne aber die Form einer Schrägebene aufzuweisen, bietet sich als einfache Transformationsregel eine Mittelbildung an, bei der eine Mittelung der genannten z-Koordinaten der Bezugspunkte erfolgt und dieser Mittelwert zum Nullpunkt in z-Richtung definiert wird. Mit anderen Worten entspricht der errechnete Mittelwert der z-Koordinaten dem Nullpunkt im DICOM-Koordinatensystem.

Weiterhin ist vorstellbar, dass die beiden oben genannten Effekte kombiniert auftreten.

Zur Verwendung für das erfindungsgemäße Verfahren wird ein Eichobjektträger mit mindestens einem Bezugspunkt mit vorgegebenen Bezugskoordinaten in einem DICOM-Koordinatensystem vorgeschlagen. Wie bereits ausgeführt, sind auf diesem Eichobjektträger Eichkreuze vorhanden, die die Bezugspunkte für des erfindungsgemäße Verfahren darstellen. Im DICOM-Koordinatensystem liegt der Nullpunkt auf einer der Außenecken des rechteckigen Eichobjektträgers. Es ist besonders vorteilhaft, wenn der Eichobjektträger in Größe und Form einem bekannten Typus

von Objektträgern wie sie in der Mikroskopie verwendet werden, entspricht.

Zur Interoperabilität ist es notwendig, dass die Kalibrierung gemäß erfindungsgemäßem Verfahren auf den jeweiligen Systemen (Mikroskopen) erfolgt. Hierzu ist die Verwendung identischer Eichobjektträger am besten geeignet.

Als System zur geräteunabhängigen Bestimmung von Koordinaten eines abzubildenden Punktes mit einem Mikroskop, das eine Einheit zur Bestimmung von Gerätekoordinaten  $(x_p, y_p, z_p)$  eines abgebildeten Punktes P aufweist, ist erfindungsgemäß vorgesehen, dass eine Rechereinheit vorgesehen ist, die aus Gerätekoordinaten  $(x_1, y_1, z_1)$  mindestens eines abgebildeten Bezugspunktes  $E_1$  und zugehörigen vorgegebenen objektbezogenen Bezugskoordinaten  $(X_1, Y_1, Z_1)$  in einem DICOM-Koordinatensystem eine Transformationsregel  $\Phi$  zur Umrechnung von geräteabhängigen Koordinaten in Koordinaten des DICOM-Koordinatensystems berechnet. Die Rechereinheit zur Berechnung der Transformationsregel kann im Mikroskop integriert oder Bestandteil eines peripheren Rechners sein.

Mit diesem erfindungsgemäßen System können geräteabhängige Koordinaten in geräteunabhängige Koordinaten des DICOM-Koordinatensystems transformiert werden. Hierzu wird die ermittelte Transformationsregel  $\Phi$  auf die Koordinaten  $(x_p, y_p, z_p)$  eines beliebigen abgebildeten Punktes P angewandt und die entsprechenden Koordinaten  $(X_p, Y_p, Z_p)$  im geräteunabhängigen DICOM-Koordinatensystem berechnet. Um das erfindungsgemäße Verfahren der Kalibrierung und anschließenden Berechnung geräteunabhängiger Koordinaten möglichst effizient zu automatisieren, ist es sinnvoll, dieses Verfahren mittels eines Computerprogrammes zu



implementieren, das insbesondere auf der erwähnten Rechneinheit des erfindungsgemäßen Systems gestartet und ausgeführt wird. Das Computerprogramm kann auf Datenträgern, wie CD-ROMs, EEPROMs oder auch in Form von Flash-Memories gespeichert sein, oder über diverse Rechnernetze (wie Intranet oder Internet) in den Arbeitsspeicher herunterladbar sein.

Beim Ablauf dieses Computerprogramms werden beispielsweise nach Auflegen eines Eichobjektträgers mit einem DICOM-Koordinatensystem auf den Mikroskoptisch die in Form von Eichkreuzen aufgebrachten Bezugspunkte im geräteabhängigen Koordinatensystem (automatisch) vermessen und die entsprechenden Koordinaten bestimmt. Nach Vermessung von vorzugsweise drei oder mehr solcher Bezugspunkte startet das Computerprogramm die Berechnung der Transformationsregel. Anschließend wird eine Probe mit diesem Mikroskop untersucht und die Gerätekoordinaten eines interessierenden Punktes werden vom Computerprogramm mittels der Transformationsregel automatisch im geräteunabhängige Koordinaten des DICOM-Koordinatensystems umgerechnet.

Das Computerprogramm kann den gesamten geschilderten Ablauf durch Interaktion mit dem Benutzer steuern oder bestimmte Abschnitte des Verfahrens in Form von Programmmodulen automatisch ausführen.

### Patentansprüche

1. Verfahren zur geräteunabhängigen Bestimmung von Koordinaten eines mittels eines Mikroskops abgebildeten Punktes (P),

wobei zunächst zu vorgegebenen objektbezogenen Bezugskoordinaten ( $X_1, Y_1, Z_1$ ) mindestens eines Bezugspunkts ( $E_1$ ) in einem DICOM-Koordinatensystem die zugehörigen Gerätekoordinaten ( $x_1, y_1, z_1$ ) des mindestens einen abgebildeten Bezugspunkts ( $E_1$ ) in einem geräteabhängigen Koordinatensystem bestimmt werden und hieraus eine Transformationsregel ( $\Phi$ ) zur Umrechnung geräteabhängiger Koordinaten ( $x, y, z$ ) in die Koordinaten ( $X, Y, Z$ ) des DICOM-Koordinatensystems ermittelt wird,

und wobei anschließend zur geräteunabhängigen Koordinatenbestimmung die Gerätekoordinaten ( $x_P, y_P, z_P$ ) eines abgebildeten Punktes (P) mittels der aufgefundenen Transformationsregel ( $\Phi$ ) in geräteunabhängige Koordinaten ( $X_P, Y_P, Z_P$ ) des DICOM-Koordinatensystems umgerechnet werden.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zur Vorgabe von Bezugskoordinaten ( $X_1, Y_1, Z_1$ ) eines oder mehrerer Bezugspunkte ( $E_1$ ) ein Eichobjektträger verwendet wird.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass für bestimmte Typen von Objektträgern jeweils ein Eichobjektträger hergestellt und/oder verwendet wird.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass zur Ermittlung der Transformationsregel, insbesondere für die  $(x, y)$  Koordinaten die überbestimmte Affintransformation verwendet wird.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass zur Ermittlung der Transformationsregel, insbesondere für die  $z$ -Koordinaten, eine Mittelbildung und/oder ein Ansatz in Form einer Schrägebene verwendet wird.
6. Eichobjektträger zur Verwendung in einem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 mit mindestens einem Bezugspunkt ( $E_1$ ) mit vorgegebenen Bezugskoordinaten  $(X_1, Y_1, Z_1)$  in einem DICOM-Koordinatensystem.
7. Eichobjektträger nach Anspruch 6, der in Größe und Form einem bekannten Typus von Objektträgern entspricht..
8. Verwendung eines Eichobjektträgers nach einem der Ansprüche 6 bis 7 für ein Verfahren gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5.
9. System zur geräteunabhängigen Bestimmung von Koordinaten eines abzubildenden Punktes ( $P$ ) mit einem Mikroskop, wobei das Mikroskop eine Einheit zur Bestimmung von Gerätekoordinaten  $(x_P, y_P, z_P)$  eines abgebildeten Punktes ( $P$ ) aufweist, und wobei eine Rechneinheit vorgesehen ist, die aus den Gerätekoordinaten  $(x_1, y_1, z_1)$  mindestens eines abgebildeten Bezugspunktes ( $E_1$ ) und zugehörigen vorgegebenen objektbezogenen Bezugskoordinaten  $(X_1, Y_1, Z_1)$  in einem DICOM-Koordinatensystem eine Transformationsregel ( $\Phi$ ) zur Um-

rechnung von geräteabhängigen Koordinaten  $(x, y, z)$  in Koordinaten  $(X, Y, Z)$  des DICOM-Koordinatensystems berechnet.

10. System nach Anspruch 9, bei dem die Rechereinheit derart ausgestaltet ist, dass sie aus den Koordinaten  $(x_P, y_P, z_P)$  eines abgebildeten Punktes (P) mittels der ermittelten Transformationsregel  $(\Phi)$  die entsprechenden Koordinaten  $(X_P, Y_P, Z_P)$  im geräteunabhängigen DICOM-Koordinatensystem berechnet.

11. Computerprogramm mit Programmcode-Mitteln, um ein Verfahren nach wenigstens einem der Ansprüche 1 bis 5 durchzuführen, wenn das Computerprogramm auf einem Computer oder einer entsprechenden Rechereinheit, insbesondere der Rechereinheit in einem System gemäß Anspruch 9, ausgeführt wird.

12. Computerprogrammprodukt mit Programmcode-Mitteln, die auf einem computerlesbaren Datenträger gespeichert sind, um ein Verfahren nach wenigstens einem der Ansprüche 1 bis 5 durchzuführen, wenn das Computerprogramm-Produkt auf einem Computer oder einer entsprechenden Rechereinheit, insbesondere der Rechereinheit in einem System nach Anspruch 9, ausgeführt wird.

Leica Microsystems Wetzlar GmbH  
35578 Wetzlar

L 015 P-DE  
11.08.2003/sc/kr/mg

### Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren und ein System zur geräteunabhängigen Bestimmung von Koordinaten eines mittels eines Mikroskops abgebildeten Punktes (P), wobei zunächst zu vorgegebenen objektbezogenen Bezugskoordinaten ( $X_1$ ,  $Y_1$ ,  $Z_1$ ) mindestens eines Bezugspunkts ( $E_1$ ) in einem DICOM-Koordinatensystem die zugehörigen Gerätekoordinaten ( $x_1$ ,  $y_1$ ,  $z_1$ ) des mindestens einen abgebildeten Bezugspunkts ( $E_1$ ) in einem geräteabhängigen Koordinatensystem bestimmt werden und hieraus eine Transformationsregel ( $\Phi$ ) zur Umrechnung geräteabhängiger Koordinaten ( $x$ ,  $y$ ,  $z$ ) in die Koordinaten ( $X$ ,  $Y$ ,  $Z$ ) des DICOM-Koordinatensystems ermittelt wird, und wobei anschließend zur geräteunabhängigen Koordinatenbestimmung die Gerätekoordinaten ( $x_P$ ,  $y_P$ ,  $z_P$ ) eines abgebildeten Punktes (P) mittels der aufgefundenen Transformationsregel ( $\Phi$ ) in geräteunabhängige Koordinaten ( $X_P$ ,  $Y_P$ ,  $Z_P$ ) des DICOM-Koordinatensystems umgerechnet werden.

**HÖSSLE KUDLEK & PARTNER**  
PATENTANWÄLTE

Europäisches Patentamt  
80298 München

EPO - Munich  
53  
17. Sep. 2004

DIPL.-PHYS. MARKUS HÖSSLE <sup>1/2</sup>  
DIPL.-PHYS. F. THOMAS KUDLEK <sup>1/2</sup>  
DIPL.-PHYS. MARCUS GRUNERT <sup>1/2</sup>  
DIPL.-ING. K. MICHAEL DEISSLER <sup>1/2</sup>  
DIPL.-ING. ULRICH DAMMERTZ <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Patentanwalt  
European Trade Mark Attorney  
<sup>2</sup>European Patent Attorney

Partnerschaftsregister Stuttgart  
PR 131

Postfach 102338  
70019 Stuttgart

www.hk-patent.de  
office@hk-patent.de

München, 17. September 2004/mb/mg

**Internationale Patentanmeldung Nr. PCT/EP2004/008742**  
**Anmelder: Leica Microsystems Wetzlar GmbH**  
**Anwaltsakte: L 015 P-WO**

Zur Vervollständigung der Anmeldungsunterlagen der vorstehend benannten Patentanmeldung wird anliegend der vom Deutschen Patent- und Markenamt ausgestellte Prioritätsbeleg Nr. 103 36 803.5 eingereicht.

  
Marcus Grunert  
European Patent Attorney

**Anlage**  
Prioritätsbeleg